

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 洪 啓 榮

論 文 題 目

Dual orexin and MCH neuron-ablated mice display severe sleep attacks and cataplexy

(オレキシン神経と MCH 神経を両方脱落させたマウスは重篤な睡眠発作と脱力発作を呈する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 久場博司
名古屋大学教授

委員 中村和弘
名古屋大学教授

委員 山田清文
名古屋大学教授

指導教授 山中章弘

論文審査の結果の要旨

本研究では、神経ペプチドであるオレキシンを産生する神経（オレキシン神経）とメラニン凝集ホルモン（MCH）を産生する神経（MCH 神経）の両神経を時期特異的に脱落させることが出来るマウス（OXMC マウス）を作製し、睡眠覚醒や情動脱力発作（嬉しい時や笑った時などに抗重力筋が脱力して姿勢を保てなくなる発作）における影響を解析した。その結果、オレキシン神経のみを脱落させたマウスに比べ、OXMC マウスでは情動脱力発作の持続時間が明らかに増えていたことから、MCH 神経がオレキシン神経と協調して、情動脱力発作の持続時間を制御することが明らかになった。また、OXMC マウスは、短い睡眠発作を頻回に示すことが分かった。この睡眠発作では、脳波においてデルタ波（1-5 Hz）とシータ波（6-10 Hz）の周波数成分が多く、これまでに知られている急速眼球運動を伴わない睡眠（ノンレム睡眠）や急速眼球運動を伴う睡眠（レム睡眠）とは全く性質の異なる新しい脳状態であることが示唆された。そのため、この睡眠を Delta/Theta（DT）睡眠と命名した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

- 1.脳波の解析と薬理学実験結果によると、DT 睡眠と他の睡眠状態が異なっていた。DT 睡眠においてデルタ波とシータ波の両成分の振幅が高い特徴は、ノンレム睡眠（デルタ波が主）からレム睡眠（シータ波が主）に変わる移行状態（transition）に類似していた。そして、OXMC マウスではレム睡眠の回数が減少していた。これらの結果から、DT 睡眠は移行状態と類似の役割を果たしている可能性が考えられた。
- 2.DT 睡眠は、本研究で初めて発見し命名した脳状態である。本研究では、DT 睡眠に関わる神経回路に関する実験を行わなかったため、その詳細は不明である。しかし過去の研究によると、オレキシン神経と MCH 神経の両神経の投射先であり、かつ睡眠覚醒と筋張力を制御することが知られている中脳腹背外側核・背外側被蓋核や延髄腹内側などが、DT 睡眠に関わる経路である可能性が考えられる。特に、オレキシン神経と延髄腹内側の神経を同時に脱落させると、情動脱力発作に関して OXMC マウスと類似した表現型を示すことが近年報告されており、延髄腹内側は DT 睡眠を制御する神経回路の一部である可能性が高い。
- 3.薬理学実験の結果では、セロトニンとノルアドレナリンの再取り込みを共に阻害するクロミプラミンが DT 睡眠に影響を及ぼさなかった。一方、ドーパミン再取り込みを阻害するモダフィニルが DT 睡眠を抑制することやグルーミング後に DT 睡眠が多く生じることから、ドーパミンが DT 睡眠の神経メカニズムに関与する可能性が高いことが示唆された。

本研究では、睡眠覚醒調節や情動脱力発作における MCH 神経の機能について詳しく解析を行い、ナルコレプシーの症状発現における役割について明らかにした。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	洪啟榮
試験担当者	主査 教授	久場博司	副査 ₁ 教授	中村和弘
	副査 ₂ 教授	山田清文	指導教授 教授	山中章弘
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. Delta/Theta (DT) 睡眠に関する生理的役割について2. DT睡眠に関する神経回路について3. DT睡眠に関する神経メカニズムと薬理学について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経性調節学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				